

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

411

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

SMILOVICI Leiba

Né le 12 Janvier 1909, à DOROHOI (Roumanie)

**Les accidents mortels
dus à la Chrysothérapie**

Président : M. LOEPER, Professeur

Librairie L. RODSTEIN
17, Rue Cujas, PARIS (V^e)

—
1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

SMILOVICI Leiba

Né le 12 Janvier 1909, à DOROHOI (Roumanie)

**Les accidents mortels
dus à la Chrysothérapie**

Président : M. LOEPER, Professeur

Librairie L. RODSTEIN
17, Rue Cujas, PARIS (V^e)

—
1935

LE DOYEN : ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	DESGREZ
Bactériologie	Robert DEBRE
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie médicale et générale	BAUDOIN
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	N.
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Clinique médicale	LOEPER
	CARNOT
	CLERC
	Marcel LABBE
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOUILLET
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN
	LEMIERRE
	CUNEO
Clinique chirurgicale	GOSSET
	GREGOIRE
	LENORMANT
Clinique ophtalmologique	TERRIEN
Clinique urologique	MARION
	BRINDEAU
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU
	HOVELACQUE
	MULON
Professeurs sans chaire	OLIVIER
	VERNE
	MOCQUOT



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

BENARD Henri	Pathologie médicale.
BERNARD Etienne	Pathologie médicale.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART	
D'ALLAINES	Pathologie chirurgi- cale.
GAYET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngolo- gie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie patholo- gique.
JOANNON	Hygiène.
LABBE Henri	Chimie biologique.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOL	Obstétrique.
LAROCHE Guy	Pathologie médicale.

MM.

LEMAIRE	Pathologie expéri- mentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgi- cale.
Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurologie et Psy- chiâtrie.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgi- cale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologi- que.
PETTIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgi- cale.
PIEDELIEVRE	Médecine légale
PORTES	Obstétrique.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgi- cale.
TROISIER	Pathologie expéri- mentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgi- cale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgi- cale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLET-BERT	Physiologie.

MM.

LEROUX	Anatomie pathologi- que.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.
ABRAMI	} Clinique médicale.	BASSET
ALAJOUANINE ..		BROCQ
AUBERTIN		CADENAT
BRULE		GATELLIER
CHABROL		HEITZ-BOYER ..
CHIRAY		MOURE
DONZELOT		QUENU
DUVOIR		SCHWARTZ
HARVIER		VELTER
LIAN		
PASTEUR- VALLERY- RADOT		
SEZARY		

MM.

ECALLE	} Clinique obstétricale.
GUENIOT	
LE LORIER	
LEVY-SOLAL	
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé ..	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA SAINTE MEMOIRE DE MA MERE

A MON PERE, VAILLANT ET BON

Humble témoignage de ma reconnaissance et
profonde tendresse.

A LA DIGNE COMPAGNE DE MON PERE
qui me prodigua ses soins maternels.

A MON FRERE
A MES SŒURS

Très affectueusement.

A TOUS MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur LOEPER

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

*Médecin de l'Hôpital St-Antoine
Commandeur de la Légion d'Honneur*

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse. Qu'il veuille bien
recevoir ici l'hommage de notre profonde recon-
naissance et de notre respectueux dévouement.

A MON MAITRE

M. Mathieu-Pierre WEIL

Médecin de l'Hôpital St-Antoine

Qui nous a suggéré le sujet de ce travail.

A MON CHER MAITRE

Le Docteur DESSAGNE, de Thiviers (Dordogne)

A MON AMI D'ENFANCE, Docteur Humbert WILSON

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE

AUX MEMBRES DU JURY

INTRODUCTION

Les sels d'or ont acquis, depuis quelques années, une importance considérable en thérapeutique.

Non seulement que leur emploi s'est généralisé dans la tuberculose pulmonaire et dans certaines affections de nature nettement tuberculeuse, par exemple, le lupus érythémateux, mais on tend actuellement à élargir le cadre de ses applications à d'autres maladies, non tuberculeuses, ou dont la nature tuberculeuse n'est que soupçonnée : rhumatisme polyarticulaire chronique, psoriasis, démence précoce et même : lèpre, syphilis.

Pourtant cette nouvelle méthode thérapeutique n'a pas que des défenseurs.

Nombre d'auteurs nient toute efficacité des sels auriques, dans le traitement de la tuberculose pulmonaire ; plus nombreux encore sont ceux qui ont dénoncé les accidents dont la chrysothérapie est responsable et ont demandé sinon l'abandon, du moins la restriction de ses applications.

Notre rôle n'est pas de prendre une attitude pour l'une ou l'autre de ces thèses ; nous nous bornerons simplement à mettre en évidence quelques-uns des accidents — les plus graves — provoqués par les sels d'or et à préciser, tant que faire se peut, les conditions d'apparition de ces accidents, leur pathogénie, et, enfin, les moyens de les prévenir.

La mort par intoxication aurique peut être la terminaison de deux processus, complètement différents.

a) Dans certains cas, il s'agit de la *réactivation* d'un foyer tuberculeux due à la chrysothérapie. Dans ce cas, la mort peut être due à une tuberculose pulmonaire, péritonéale, ou méningée. L'agent médicamenteux n'est pas, certes, directement responsable de l'éclosion de la maladie ; il a, néanmoins, accéléré son évolution par l'aggravation des lésions existantes, ou bien contribué à leur dissémination en créant des foyers nouveaux, ou bien en présidant à l'apparition d'une granulie rapidement mortelle.

Ce chapitre ne nous retiendra que fort peu.

b) Dans un deuxième ordre de faits, on assiste à l'apparition d'accidents graves, voir mortels, qui n'ont aucune relation causale avec l'infection tuberculeuse. Ces accidents, très variés dans leurs manifestations cliniques, ressemblent beaucoup à ceux que l'on a décrit à la suite de l'introduction dans le système sanguin, d'autres métaux lourds, et, d'une manière plus générale, d'autres cristalloïdes. Ces complications traduisent, très vraisemblablement, la *réaction* de l'organisme vis-à-vis de l'intoxication aurique ; ce sont elles qui vont retenir surtout notre attention, au cours de ce travail.

CHAPITRE PREMIER

LA MORT PEUT ETRE DUE A L'AGGRAVATION
D'UNE TUBERCULOSE EVOLUTIVE OU TORPIDE

Ces cas, avons nous dit, ne nous intéressent que fort peu. La plupart du temps il s'agit de sujets atteints de tuberculose pulmonaire ou intestinale, qui, à la suite d'un traitement aurique, voient rapidement leur état s'aggraver et ils succombent au bout d'un temps assez court.

Mais plus intéressantes sont les observations concernant des sujets exempts de tuberculose pulmonaire, mais atteints de lupus érythémateux, par exemple, et qui, à la suite de la chrysothérapie font une tuberculose pulmonaire ou une granulie proprement mortelles.

Knud Sécher rapporte le cas d'une jeune fille présentant un état avancé de tuberculose miliaire ; il fit, sur l'insistance de la famille, une injection de sanocrysine. Or, quelques jours plus tard, la jeune fille succomba, et l'autopsie révéla l'existence d'une auréole inflammatoire intense autour des foyers granuliques.

MM. *Sergent, Bardet, Durand et Kourilsky* ont observé quatre cas mortels sur un total de treize malades traités par les sels d'or. Dans deux cas, il s'agit d'une tuberculose grave à évolution fatale, que la sanocrysine n'enraya pas, mais qu'elle n'a pas aggravé non plus.

« Par contre, dans deux autres cas, l'aggravation survint trop nettement et trop rapidement après le début du traitement pour qu'on ne puisse être autorisé à en rendre celui-ci responsable. »

M. *Besançon* avait assisté à la suite d'un traitement dans une tuberculose pulmonaire ulcéro-caséeuse, à la production d'une broncho-pneumonie extensive, à l'évolution rapide et fatale.

M. *Dumarest* écrit textuellement :

« La sanocrysine nous a paru donner des résultats fâcheux, même à la dose très prudente, chez des malades atteints de tuberculose intestinale ; elle a même provoqué une poussée fatale chez un entéritique traité à une période avancée de la maladie, en désespoir de cause. »

Il est évident que si la chysothérapie a pu accélérer la marche de la maladie, elle n'a pourtant pas engendré les lésions qui ont provoqué la mort, car il s'agissait toujours de lésions sûrement tuberculeuses : cavernes pulmonaires, perforations intestinale typiques de la tuberculose, granulations grises miliaires du péritoine.

Havenstein injecta à un tuberculeux pulmonaire deux doses de Krysolgan, la première de 0 gr. 05, la seconde de 0 gr. 10, à dix jours d'intervalle. Huit jours après il assiste à l'apparition d'une méningite tuberculose qui emporta le malade au bout d'une semaine.

Léon Bernard rapporte le cas d'un homme atteint de tuberculose ulcéro-caséuse chronique bilatérale, mais très peu évolutive, sans grands signes d'activité lésionnelle et apyrétique. Le malade reçut six injections de sels d'or. Dès la seconde on voit la température s'élever progressivement et on assiste à l'éclosion d'une méningite tuberculeuse qui emporta le malade en peu de jours.

Enfin, dans certains cas, plus impressionnants encore, il s'agit d'une lésion initiale torpide, par exemple, simplement cutanée ; or, le traitement aurique déclanche le processus aigu qui emportera le malade.

C'est ainsi que *Kiess*, qui traita un sujet atteint de lupus érythémateux par du Krysolgan, vit apparaître une granulie dès la deuxième injection.

Cattanéo perdit un malade dans des conditions absolument semblables.

CHAPITRE II

LA MORT PAR INTOXICATION AURIQUE VRAIE

Si dans le précédent chapitre nous avons envisagé la mort comme terme d'un processus évolutif tuberculeux caractéristique (pulmonaire, péritonéal, méningé) dans ce chapitre nous examinerons toutes les manifestations morbides qui traduisent la *réaction* de l'organisme vis-à-vis de l'agent médicamenteux.

A) *Mort par le Shock*

La mort par le shock est rare. Elle se voyait surtout au début de l'aurothérapie lorsqu'on employait des doses excessives et que les injections étaient trop rapprochées.

(Observations de *Kund Faber, d'Ellis*)

Une malade de *Rist* présentait, malgré des lésions cavitaires bilatérales, une température peu élevée et un état général satisfaisant.

Elle toléra bien deux injections de crysalbine. Mais, après la troisième, elle présenta un état de choc excessivement violent, avec hypothermie et diarrhée profuse, et mourut dans les 48 heures.

Cet état de choc a une symptomatologie qu'on rencontre au cours d'autres intoxications médicamenteuses. Le malaise, la pâleur, les sueurs profuses sont des signes constants ; on observe souvent une élévation thermique, et, dans d'autres cas, de l'hypothermie. Il y a une dyspnée extrêmement pénible avec cyanose et le malade meurt dans le collapsus.

Il ne s'agit pas d'un accident spécifique. Ce syndrome ressemble beaucoup au choc colloïdologique réalisé par l'introduction brusque dans la masse sanguine d'une substance cristalloïde, en quantité importante, par exemple du novarsénobenzol.

Nombre d'auteurs considèrent ces accidents comme étant liés à un trouble de l'équilibre colloïdal. Ce qui plaide en faveur de la conception du choc colloïdologique, c'est

la constatation due à M. *Besançon* de la leucopénie avec inversion de la formule leucocytaire qui accompagnent d'une manière presque constante ces accidents.

B) *La mort par troubles sanguins*

a) *Agranulocytose*. — L'apparition de ce syndrome caractérisé par la leucopénie, avec inversion de la formule leucocytaire, sans anémie concomittente a été plusieurs fois rapportée au cours de la chrysothérapie.

Très caractéristique est l'observation de MM. *Jacob* et *Douady*.

Il s'agit d'une femme de 41 ans, qui entre le 3 décembre 1929, dans le service de M. *Rist*, avec une tuberculose pulmonaire unilatérale gauche, paraissant peu évolutive. « La malade est soumise à un traitement par la crysalbine en injections intraveineuses ; elle reçoit tous les 4 ou 5 jours d'abord 0 gr. 05, puis 0 gr. 10, puis deux dernières piqûres de 0 gr. 15, qui portent la dose totale à 1 gr. 30, en 12 piqûres réparties en 67 jours.

Pendant la durée du traitement l'état général s'améliore sensiblement, le poids passe de 64 kg. 900 à 66 kg. 800, mais l'expectoration reste bacillifère. On n'a constaté, à aucun moment, au cours du traitement, des signes d'intolérance ; il n'y a pas de poussées thermiques consécutives aux injections, ni vomissements, ni diarrhée. Les urines, à aucun moment, n'ont contenu de l'albumine.

Or, le 9 février 1930, la malade est prise de violents frissons, d'une céphalée intense avec prostration. La température s'élève progressivement de 38° 2 à 40° 6. La gorge

est douloureuse et, dans les jours qui suivent il s'accuse une angine à tendance œdémateuse, d'une gravité particulière. La température se maintient pendant 11 jours aux environs de 40° ; le pouls est entre 110 et 120. Les urines sont rares : 750 cc. et 500 cc., elles contiennent un peu d'albumine (0 gr. 25).

Le teint déjà assez pâle devient terreux.

Il n'y a pas d'ictère.

On ne trouve aucun signe viscéral. Les lésions pulmonaires n'ont pas changé. Le foie est normal, la rate n'est pas hypertrophiée. Il n'y a pas d'adénopathies. Les examens (frottis et culture), de l'exsudat angineux ne montrent que de cocci banaux, vraisemblablement saprophytiques. L'hémoculture est négative. Le BW du sang négatif.

L'examen du sang donne :

Hématies	4.060.000
Leucocytes	1.000

La formule leucocytaire est la suivante :

Polynucléaires éosinophyles	1
— basophyles	1
— neutrophyles	1
Lymphocytes	27
Moyens mononucléaires	50
Grands mononucléaires	20

Dans les derniers jours apparaît une ulcération de l'amygdale gauche, couverte d'une fausse membrane grisâtre. Au dixième jour de la maladie, malgré une transfusion de 140 cc. de sang, la malade, extrêmement faible, est prise de frissons violents, la température s'élève à 41° et elle succombe le lendemain.

L'autopsie n'a pu être faite. »

MM. Ameuille et Broillon ont également rapporté sept cas d'agranulocytose aurique, dont trois se sont terminés par la mort.

Plus tard, MM. Flandrin, Escalier, Sassier et Jolly ont observé un cas d'agranulocytose mortelle avec angine de Schultze typique consécutives à trois injections hebdomadaires de 0 gr. 10 de crysalbine.

Dans tous les cas cités on note, comme symptômes caractéristiques : la leucopénie avec inversion de la formule leucocytaire, mais il n'y a pas d'anémie vraie concomittente.

Il n'en est pas de même dans le cas rapporté par MM. Jacquelin et Allanic (de Lorient), où l'on assiste à une *anémie pernicieuse aplastique* avec hémorragies et raréfaction des granulocytes. C'est une forme intermédiaire que M. Chevallier appelle : anémie aplastique avec formule leucocytaire agranulocytaire.

Voici les faits : Une jeune tuberculeuse est soumise à une cure aurique. Elle reçoit, une fois par semaine une injection intraveineuse de crysalbine à dose croissante, jusqu'à concurrence de 3 gr., la dose maxima atteinte étant 0 gr. 25. La jeune malade ne présentait à ce moment-là, aucun signe d'anémie ; on nota, au contraire, une très notable amélioration de l'état général.

Après un arrêt de quelques mois, on reprend un traitement aurique, dans les mêmes conditions que précédemment jusqu'à concurrence de 1 gr. 65.

Mais, à ce moment-là, on assiste à l'apposition d'une anémie aiguë caractérisée par la lassitude, de la pâleur, du subictère, souffle cardiaque, asthénie et hémorragies uté-

rines menaçantes par leur abondance et répétition. Aucune autre hémorragie cutanéomuqueuse ou viscérale. Pas d'adénopathies. L'haleine est fétide et il existe un certain degré de gingivite et de stomatite, non ulcéreuse.

La prostration est complète.

L'examen du sang donne :

Hématies	1.800.000
Leucocytes	1.650
Hémoglobine	30%
Polynucléaires	58
Lymphocytes	7
Mononucléaires	35

Le temps de saignement : augmenté (six minutes et demi).

Le temps de coagulation : normal (neuf minutes).

La malade meurt dans le collapsus, malgré le traitement institué dès le début. (Foie de veau cru, sérum hémopoïétique.)

Un cas fort ressemblant à celui que nous venons d'exposer a été communiqué par MM. *Achard, Coste et Cohen*.

Mme C..., âgée de 44 ans, atteinte de rhumatisme chronique, est soumise en janvier 1932 à un traitement de crysalbine. Dix piqûres hebdomadaires de 0 gr. 10, qui la fatigue sans l'améliorer. Après une période d'arrêt on reprend l'aurothérapie. Une première injection de crysalbine (0 gr. 10) et deux injections de Solganal B (0 gr. 25) sont bien supportées.

Mais après une série de dix injections de Solganol B, on assiste à l'éclosion de tous les signes du *purpura généralisé hémorragique*, nécessitant l'hospitalisation d'urgence

de la malade : gingivorragies, épistaxis, hémorragies conjonctivales et sous conjonctivales.

L'examen somatique est nul. La formule sanguine est presque normale.

Mais le temps de saignement dépasse 36 minutes, le temps de coagulation 17 minutes. Le caillot est complètement irrétractile.

On recourut à la thérapeutique habituelle (transfusion sanguine, anthéma, arhémapectine, chlorure de calcium, boissons glacées).

On note d'abord une légère amélioration. Mais au bout de quelques jours les hémorragies reprennent. La formule sanguine est complètement changée :

Hématies	2.380.000
Leucocytes	2.260
Hémoglobine	60 %
Poly neutro	22
Poly éosino	2
Moyens mono	54
Grands —	4
Lymphocytes	8

Le lendemain, les hémorragies reprennent aussi abondantes qu'au début. La malade se plaint d'une céphalée atroce. Il y a de la raideur de la nuque et du tronc, des réflexes vifs, du Babinski. On porte le diagnostic d'hémorragie méningée.

Malgré une troisième transfusion de 400 cc., la malade tombe progressivement dans le coma et succombe le 18 mars.

Il est intéressant de remarquer que dans ce cas comme

dans le cas précédent, cliniquement se sont les hémorragies multiples qui dominent, tandis que du point de vue hémato-logique c'est une anémie avec leucopénie et inversion de la formule leucocytaire.

Le *purpura hémorragique* a été observé plusieurs fois au cours de l'aurothérapie. La première observation et celle d'*Amat*, qui l'observa au cours d'un pneumothorax spontané traité par des injections de crisalbine.

Mais ce fut surtout *Burnier* qui attira l'attention sur cette complication tragique. Une de ses malades, atteinte de lupus érythémateux, avait semblé guérie à la suite d'un traitement par le thiosulfate d'or et de sodium (2 gr. 35). Or, quatre mois plus tard, cette malade présenta un purpura hémorragique généralisé, puis une hémiplégie mortelle, due vraisemblablement à une hémorragie cérébrale.

Une autre de ses malades, âgée de 36 ans, également atteinte de lupus érythémateux de la face, fut traitée par de la crisalbine. Elle reçut ainsi une première série de 10 injections de crisalbine de 0 gr. 10 à 0 gr. 50 en mai 1926, sans autre accidents qu'un peu de fièvre et d'amaigrissement.

La cicatrisation des lésions fût obtenue après la dixième injection. Mais, dix mois après, survint une récive légère au niveau du front.

La malade reçut une nouvelle série de 20 injections de 0 gr. 25, coupée par par un intervalle de repos d'un mois. La récive disparut.

Mais, « un mois après la fin du traitement nous apprîmes par son médecin, que la malade était morte en quatre jours, d'hémorragies multiples : purpura, épistaxis,

hémorragies gingivales, hématoméses, melaena, hématuries et métrorragies ».

Hudelo, Rabut et Gueux rapportent également l'histoire d'un malade de 26 ans, qui fut traité par trois injections de crysalbine, (0 gr. 05, 0 gr. 07, 0 gr. 05), et qui succomba à un purpura généralisé.

Une communication très instructive a été faite par *M. Paul Vigne* à la Société française de dermatologie et syphiligraphie en juin 1932.

Elle concerne une jeune femme de 28 ans, atteinte de lupus érythémateux de la face, mais ayant un bon état général.

Elle reçut sept injections intraveineuses de crisalbine : 0,05, 0,05, 0,10, 0,10, 0,20, 0,20, 0,20, en raison de deux par semaine. Or, quelques jours après la septième injection, on voit apparaître de l'œdème des paupières inférieures, un peu de fièvre, du malaise général, une légère diarrhée. En peu de jours se complète un syndrome hémorragique, caractérisé par de larges placards purpuriques occupant la face, les membres, la poitrine, le dos.

L'état général est à peine médiocre ; la température, le soir, ne dépasse pas 38°, le pouls est bon, la langue humide.

Les urines, assez abondantes, contiennent une très légère quantité d'albumine.

Mais, le lendemain, le purpura s'aggrave rapidement. Les placards s'étendent et, par places, se recouvrent de phlyctènes fragiles qui, en se rompant, laissent des ulcérations se recouvrant de croûtes épaisses, laissant sourdre une sérosité purulente et se reformant sans cesse.

Malgré le traitement institué dès le premier jour (extrait hépatique en injection sous-cutanée, chlorure de calcium per os, hyposulfite de soude, goutte à goutte rectal glucosé), l'état général s'aggrave, la fièvre monte, le pouls s'accélère, la langue se dessèche, les urines se raréfient.

On voit apparaître de gingivorragies et des métrorragies, et la malade entre rapidement dans le coma final.

Ce qui est commun à toutes ces complications sanguines (agranulocytose, anémie, purpura), c'est d'abord la constatation frappante de l'absence de tout antécédent personnel ou familial d'anémie ou de tendance hémorragipare (comme il y en avait dans les cas moins graves, observés par M. P. E. Weil).

En effet, on ne peut retrouver dans le passé pathologique personnel ou familial des malades, nous venons de rapporter la tragique histoire, des traits permettant de croire qu'il s'agit d'un terrain spécial, favorable à l'éclosion de ces accidents.

Un autre point qui nous paraît digne d'être relevé, c'est l'indépendance de ces accidents des lésions tuberculeuses. Celles-ci peuvent rester torpides, s'améliorer ou même guérir cependant que ces redoutables accidents éclatent.

C) *La mort par complication cutanées*

L'érythrodermie toxique a attiré depuis plusieurs années l'attention des expérimentateurs et phthisiologues. C'est une complication assez fréquente et d'un très mauvais pronostic, car elle se termine souvent par la mort.

Clarke, Stein, O'Donovan, ont produit chacun un cas

létal par érythrodermie. *Clarke* fait, très prudemment, à un tuberculeux pulmonaire, dix injections de sanocrysine, la dose totale de sel injecté étant de 0 gr. 92. Or, peu de jours après la dernière injection le malade présente une dermatose desquamative mortelle. A l'autopsie, on trouve des lésions hépatiques prédominantes ; il s'agissait d'une atrophie jaune aiguë du foie, comme on voit au cours de l'intoxication par le phosphore.

Stein traite un malade, atteint de lupus érythémateux par du krysolgan. Trois doses de 0 gr. 05, 0 gr. 10, 0 gr. 20 ont été injecté avec des intervalles de 6 à 9 jours.

Après la troisième injection, le malade présente un exanthème sévère avec de la fièvre, stomatite, albuminurie et anurie. La mort s'ensuivit en dix jours.

O'Donovan administra à une femme de 30 ans, atteinte de lupus érythémateux cinq injections de krysolgan (la dose n'est pas indiquée).

Après la dernière injection, il vit apparaître une dermatose desquamative avec diarrhée profuse et mort après deux semaines. A l'autopsie, on trouve des ulcérations du côlon et des lésions de broncho-pneumonie.

M. *Jaussion* a rapporté en juin 1928 un cas mortel consécutif à six injections de 0 gr. 25 à 0 gr. 50 de crisalbine. Ces injections furent faites à un malade porteur de lupus érythémateux médiafrontal. Le patient guérit, mais dix jours après la dernière injection il fut hospitalisé pour prurigosa nsérinique. La mort survint en dix jours d'érythrodermie desquamative grave, avec stomatite gangréneuse et exanthème laryngo-bronchique.

« Nous connaissons, écrivent MM. *Ameuille* et *Hinault*

un cas d'érythrodermie généralisée grave et un cas de mort rapide par réaction focale survenus après une seule injection de 0 gr. 05 de crisalbine.

MM. Gougerot et Burnier ont également rapporté une observation, en tous points, semblable. Nous croyons intéressant de noter la coexistence de l'érythrodermie avec des symptômes cliniques graves et des lésions anatomiques, constatées par l'autopsie, du foie, du rein, de l'intestin, du poumon.

L'érythrodermie ne serait, en somme, que le témoin d'une intoxication grave et souvent mortelle de l'organisme. Il ne s'agit pas toujours d'une intoxication massive, comme dans le cas de shock, où l'organisme est véritablement sidéré par une dose importante de métal ; au contraire, comme dans l'observation de MM. Ameuille et Hinault, on assiste souvent à une véritable hypersensibilité de l'économie, et il n'y a rien d'étonnant que la peau, avec sa faculté si spéciale de traduire les intolérances, se fasse l'interprète du désordre profond provoqué par l'agent médicamenteux.

D) *La mort par néphrite toxique*

Les réactions rénales sont fréquentes au cours de l'autothérapie. Leur aspect le plus bénin est l'albuminurie simple. On doit chercher à la dépister chaque fois que l'on entreprend un traitement aurique. Mais on ne peut toujours prévoir l'éclosion des accidents graves. Comme dans toutes les néphrites toxiques, il existe souvent des lésions concomittente du foie et de la rate.

Scheel en 1925, cite l'histoire d'une femme de 27 ans,

atteinte de tuberculose pulmonaire ; elle reçut plusieurs injections de sanocrysine. Au cours du traitement il assista à des accidents graves : anoréxie, diarrhée, vomissements. Après la dernière injection (1 gr.), on vit une réaction violente avec vomissements, albuminurie, oligurie, puis anurie complète, diarrhée et mort en deux jours.

A l'autopsie, il trouva : de l'œdème aigu du poumon, des hémorragies intestinales, et de la nécrose des tubes rénaux, réalisant une néphrite toxique en tous points semblables à celle qu'on voit par l'intoxication mercurielle.

Un malade de *Janssen*, âgé de 30 ans, reçut en quatre jours une dose considérable de sel métallique : trois grammes d'hyposulfite d'or.

Il mourut rapidement après avoir présenté une albuminurie énorme avec cylindrurie considérable et une augmentation nette de l'urée sanguine.

A l'autopsie, on trouva une néphrite toxique, acratée-risée par des lésions dégénératives et desquamatives de l'épithélium des tubes contournés, avec une infiltration leucocytaire du tissu interstitiel.

On a décrit plus rarement l'*amylose rénale* coexistant, naturellement, avec la dégénérescence amyloïde des autres viscères (foie, rate, intestin).

Il est difficile de faire la part, dans ces cas, du processus tuberculeux et de l'action propre du médicament.

Rolin nous décrit l'histoire d'un malade présentant des lésions pulmonaires cavitaires du poumon droit avec un mauvais état général, asthénie, amaigrissement.

Le traitement commence le 3 février 1926.

Le 8 mars, après avoir reçu une dose totale de 2 gr. 50,

le sujet fait une albuminurie légère. Il n'y a pas d'autres symptômes ; en particulier, il n'y a oligurie ni œdème. Mais l'azotémie est de 0 gr. 75 par litre.

Bientôt l'état général s'aggrave. Le foie est gros, la rate hypertrophiée, l'anorexie absolue ; la malade maigrit beaucoup.

Il y a une diarrhée profuse, une albuminurie considérable, puis on voit apparaître un ictère franc généralisé avec des signes d'insuffisance hépatique (épistaxis, mélaena). La mort s'ensuit en peu de jours.

A l'autopsie on trouva :

a) Des cavernes disséminées dans les deux poumons, entourées de tissu fibreux ; symphyse pleuro-cardiaque.

b) Les reins sont gros, présentant une infiltration amyloïde modérée.

c) La rate et le foie sont augmentés de volume et présentent les mêmes lésions de dégénérescence amyloïde, extrêmement avancée au niveau de la rate.

E) *La mort par altérations hépatiques*

Le subictère se voit avec une certaine fréquence au cours de l'aurothérapie ; il est, en général, bénin. Mais on a décrit des cas d'*ictère grave* consécutif au traitement aurique.

Hansen cite un cas mortel par ictère franc, avec coloration de la peau et des muqueuses, décoloration des urines, prurit intense et troubles digestifs (anorexie, vomissements, diarrhée) et amaigrissement.

Le foie était gros. La résistance globulaire était diminué ; c'était donc, un ictère hémolytique.

Nous avons parlé au chapitre précédent de l'*amylose hépatique* accompagnant la dégénérescence amyloïde des autres viscères.

Il nous reste à parler de l'*atrophie jaune aiguë du foie*. *Driver* et *Weller* nous en rapportent un cas :

Il s'agit d'une femme de 41 ans, qui subit un traitement aurique pour un *lupus érythémateux* de la face.

Elle reçut donc une injection intraveineuse de thiosulfate double d'or et de sodium de 0 gr. 25, puis, quatre injections de 0 gr. 50.

Dans ses antécédents, il n'y a rien de particulier. Or, quatre jours après la dernière injection on constate un érythème généralisé, avec myalgie, fièvre et malaise.

On vit ensuite apparaître : l'albuminurie et une sévère hémorragie vaginale, en même temps qu'un épistaxis incoercible.

La formule sanguine montre :

Hématies	2.700.000
Leucocytes	5.600
Hémoglobine	60 %

Le foie et la rate ne sont pas hypertrophiées.

L'hémoculture est négative. Malgré une transfusion de 500 cc., l'état reste grave et le tableau se complète les jours suivants par l'apparition de l'ictère, de douleurs abdominales avec météorisme de stupeur alternant avec le délire, puis du Cheyne-Stocks.

La température était de 41°.

La malade entre dans le coma et meurt avec des signes

de collapsus circulatoire le 16^e jour après sa dernière injection.

En raison de l'ictère avec hémorragies de la néphrite et des phénomènes nerveux (myalgies, puis prostration avec délire), les auteurs posent le diagnostic probable d'atrophie jaune aiguë du foie.

L'autopsie n'a pas été faite.

Nous avons, très brièvement, exposé quelques-unes des complications de la chrysothérapie. Il est vrai que les accidents et incidents attribués à cette nouvelle méthode thérapeutique sont beaucoup plus nombreux et variés ; mais, comme dans ce travail nous envisageons uniquement les accidents graves, pouvant amener la mort, nous les laissons, intentionnellement, de côté.

CHAPITRE III

PATHOGENIE DES ACCIDENTS AURIQUES

Par quel mécanisme sont réalisés les accidents dramatiques que nous venons de décrire ?

Deux conceptions répondant à cette question, s'opposent :

- 1° les auteurs danois (Holgar Mollgaard, Knud Sécher), soutiennent que les composés auriques produisent une véritable lyse du bacille tuberculeux. Cette bactériolyse amène donc une mise en liberté de la toxine tuberculeuse incluse dans le corps microbien, l'endotoxine, ce serait cette dernière substance qui serait seule respon-

sable des complications décrites plus haut. (Théorie de l'intoxication tuberculinique.)

Cette conception repose principalement sur deux ordres de faits :

a) Chez le cobaye tuberculisé, la mort se produit avec des doses d'hyposulfite d'or inoffensives pour le cobaye sain.

b) Chez les animaux de laboratoire, on constate les mêmes lésions que celles qu'on observe avec les injections de tuberculine.

2° les auteurs français (Léon Beranrd, Rist, Ameuille, Calmette, Bocquet et Nègre), n'admettent pas cette théorie.

a) En effet, les accidents que nous venons de voir, peuvent être observés avec d'autres substances anorganiques : l'arsenic, le bismuth, le mercure.

b) Ces accidents peuvent se voir chez des sujets traités par des sels d'or, mais indemnes de tuberculose pulmonaire ou chirurgicale.

On les a vu éclore chez des malades atteints de psoriasis, ou de rhumatisme chronique ; bien plus, MM. *Fournier* et *Mollaret* les ont observés au cours du traitement par les sels d'or de la syphilis ou même de blennorrhagie.

c) Enfin, MM. *Calmette*, *Bocquet* et *Nègre* ont démontré expérimentalement que les sels d'or sont peu toxiques in vitro pour le bacille tuberculeux, ne produisent pas sa lyse et ne libèrent ainsi aucune substance toxique spécifique.

Les auteurs français sont donc amenés à croire que les sels d'or agissent bien par leur toxicité propre comme le mercure ou l'arsenic. (Théorie de l'intoxication métallique.)

CHAPITRE IV

ETIOLOGIE DES ACCIDENTS AURIQUES

Ce chapitre devrait rester tout en blanc. En effet, nous ignorons complètement les conditions qui président à l'éclosion de ces complications.

Nous les avons vu se produire dans les circonstances les plus variées.

a) Tantôt il s'agit de sujets profondément infectés par le bacille tuberculeux, ayant un mauvais état général, avec des localisations viscérales multiples et graves, porteurs d'une tuberculose évolutive ou en pleine granulie.

b) Mais, d'autre fois, il s'agit de sujets ayant un bon état général, sans tares viscérales, porteurs d'une tuberculose torpide, par exemple cutanée, ou même non tuberculeux.

Les doses de médicaments employées, le rythme des injections, ne donnent pas, non plus, la clef du problème. On voit couramment des malades supporter sans incidents, de longues cures de doses importantes de sels d'or, cependant, que nous avons vu des accidents graves apparaître à la suite d'une seule injection d'une dose minime de métal. En réalité, les accidents se produisent aux doses les plus variables qui dépendent du seuil de toxicité, variable avec chaque sujet.

L'or, disent MM. *Ameuille* et *Hinault*, est, par lui-même un des moins toxiques, parmi les métaux utilisés en thérapeutique.

« Il existent, très certainement — écrivent ces auteurs

— des raisons d'intolérance, mais nous ne les connaissons pas et ne pouvons donc, par conséquent, établir aucune contre indication, à priori. »

CHAPITRE V

TRAITEMENT DES ACCIDENTS AURIQUES

Nous avons rapporté plusieurs observations, où, même un traitement intensif, institué dès le début, n'a pu enrayer l'évolution de ces accidents.

Pourtant, nous voulons croire que si l'on s'entoure de toutes les précautions, on peut éviter ces complications, si redoutables, mais, heureusement, rares.

Il est évident qu'avant de recourir à la chrysothérapie il faut faire un examen général du malade. Le thermomètre et la balance seront des instruments précieux dans ces investigations. Il faut renoncer au traitement aurique, si l'on se trouve en présence d'une tuberculose ulcéreuse étendue, à tendance rapidement évolutive, avec mauvais état général.

Il faut ensuite procéder à l'examen des principaux organes ; l'exploration fonctionnelle du foie et du rein est très utile. L'albuminurie est un très mauvais signe, qu'il faut dépister dès le début.

L'existence de lésions cardiaques ou de troubles intestinaux persistants sont pour beaucoup d'auteurs une contre indication ; en tout cas, si on accepte de faire la chryso-

thérapie, il faudrait encore redoubler de précautions, diminuer les doses, espacer davantage les injections.

De toute façon, il ne faut pas dépasser une dose que si la dose précédente a été parfaitement tolérée. L'examen du sang doit être fait très fréquemment. La numérotation globulaire, la formule leucocytaire, la teneur en hémoglobine, les temps de saignement et de coagulation, la notion des antécédents hémorragiques ou anémiques, personnels ou familiaux, ont une importance considérable.

Enfin, l'évolution des lésions tuberculeuses et les modifications de l'état général vont nous guider pour savoir s'il faut continuer ou abandonner ce traitement.

Il convient, évidemment, d'exiger de la part du malade une vie hygiénique, du repos, une alimentation hypotoxique. Dans certains cas, on sera obligé d'imposer le repos au lit et le régime lacté ou végétarien.

Il faut stimuler les émonctoires (qui éliminent les sels d'or), par des laxatifs doux et des diurétiques. Soutenir la fonction hépatique si elle est légèrement déficiente par des chologogues et de l'extrait hépatique.

Mais, une fois les accidents éclatés, comment peut-on les combattre ?

On a proposé successivement :

L'autohémothérapie, le chlorure de calcium, (per os ou par voie intraveineuse) ; le sérum artificiel adrénaliné contre l'état de choc ; l'hyposulfite de magnésie par voie intraveineuse ; le bromure de sodium, par la même voie ; le glycose ; l'extrait hépatique, pour stimuler la fonction antitoxique du foie et l'extrait de surrénale pour son action antitoxique et antichoc.

Enfin, à chaque cas particulier, on opposera une thérapeutique spéciale : foie de veau cru, dans l'anémie aiguë, hémostatiques dans le purpura et ainsi de suite.

CONCLUSIONS

- 1° Les sels d'or sont capables de donner naissance à des accidents graves et même mortels ;
- 2° Ces accidents se caractérisent cliniquement par leur grand polymorphisme, et, d'autre part, par leur absence de spécificité ;
- 3° Il s'agit d'une intoxication métallique et non d'une intoxication tuberculinique ;
- 4° Les causes profondes qui déterminent l'opposition de ces accidents nous restent encore inconnues ;
- 5° Il convient d'être très prudent dans leur emploi en thérapeutique.

Vu : *Le Doyen*,
G. ROUSSY.

Vu : *Le Président de la Thèse*,
LOEPER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD, COSTE et COHEN. — A propos des désordres hématologiques provoqués par les sels d'or. Bull. et mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 22 avrili 1932.
- AMEUILLE et HINAULT. — Les accidents de l'aurothérapie dans la tuberculose pulmonaire et leur portée, Paris Méd. 1932.
- LEON BERNARD. — Etude résumée d'une première série de cas de tuberculose pulmonaire traités par le thio-sulfate d'or et de sodium. Revue de la tuberculose, avril 1926.
- BEZANÇON. — Le livre de Moelgaard sur la chimiothérapie de la tuberculose pulmonaire et le traitement par la sonocrysine. La Médecine, 8 mai 1925.
- BEZANÇON, BRAUN et AZULAY. — Essai de traitement de la tuberculose pulmonaire. Revue de la Tuberculose, avril 1926.
- CALMETTRE, NEGRE et BOCQUET. — Expériences relatives à l'action de la sonocrysine sur le bacille tuberculeux et la tuberculose expérimentale des rongeurs. Revue de la tuberculose, mars 1926.
- DUMAREST, MOLLARD, PAVIE et LEFEVRE. — A propos des accidents et des résultats de la chrysothérapie dans la tuberculose pulmonaire. L'Avenir Médical, N° 9, novembre 1931.

- J. R. DRIVER et J. N. WELLER. — Untoward resultats from the use of golds compounds. Archives of dermatology and syphiligraphy, janvier 1931.
- FLANDIN, ESCALIER, SASSIER et JOLLY. — Un cas d'agranulocytose mortelle par intolérance à l'or chez un tuberculeux pulmonaire. Bull. et Mem. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 28 avril 1933.
- JACQUELIN et ALLANIC (de Lorient). — Sur un cas d'agranulocytose post chrysothérapique. Bull. et Mem. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 22 avril 1932.
- JACOB et DONADY. — Un cas d'agranulocytose chez une tuberculeuse traitée par la crisalbine. Bull. et Mem. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 9 mai 1930.
- LEBŒUF et MOLLARD. — Des sels d'or en dermatologie et syphiligraphie. Monde Médical.
- HOLGAR, MOELLGAARD. — Chemotherapy of tuberculosis.
- SERGEANT, F. BORDET, H. DURAND et R. KOURILSKY. — Le traitement de la tuberculose pulmonaire par la sanocrysine. Revue de la Tuberculose, mars-avril 1926.
- P. VIGNE. — Purpura hémonogique mortel après chrysothérapie. Bull. de la Soc. Franç. de Derm. et Syphiligraphie, 16 juin 1932.

